



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر !

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

!

مدلسازی مولکولی برهمکنش نورزو آنتامین و همولوگ های

آن با آنزیم کلاژنازا انسانی و شبیه سازی این برهمکنش ها

جهت یافتن جزئیات مکانیسم اثر نورزو آنتامین

دانشجو: زهرا قنبری

استاد راهنما: دکتر مریم فرخ نیا استادیار شیمی فیزیک

استاد مشاور: دکتر ایرج نبی پور استاد بخش داخلی

این طرح با حمایت مالی مرکز تحقیقات سلامت خلیج فارس اجرا گردیده است

۱۳۹۲

!

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

!

تقدیم به استاد گرانقدرم جناب آقای دکتر نبی پور که از ایشان درس اخلاق، الفبای پژوهش و طبابت حکیمانه آموختم

و تقدیم به استاد باکمالات سرکار خانم دکتر فرخ نیا که در کمال فرزائگی و سعه صدر، دانش پرفروغ خویش را بر این عرصه پیشکش نمودند

تشکر و قدردانی

سپاس خدای را که سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند و سلام بر طاهران معصوم، هم آنان که وجودمان وامدار وجودشان است.

با تشکر و سپاس از استاد دانشمند و پر مایه ام جناب آقای دکتر نبی پور
که از محضر پر فیض تدریستان، بهره ها برده ام.

با امتنان بیکران از مساعدت های بی شائبه ی سرکار خانم دکتر فرخ نیا که بدون مساعدت ایشان، این پروژه به نتیجه مطلوب نمی رسید.

با تقدیر و درود فراوان خدمت پدر و مادر بسیار عزیز، دلسوز و فداکارم که پیوسته
جرعه نوش جام تعلیم و تربیت، فضیلت و انسانیت آنها بوده ام و همواره چراغ وجودشان
روشنگر راه من در سختی ها و مشکلات بوده است.

با تشکر از راهنمایی های مشفقانه آقای مرادی و آقای محبی، محققان مرکز تحقیقات زیست فناوری علوم پزشکی
بوشهر.

با تشکر از آقای رشاد بالف، که با هنرمندی از کلونی *Zoanthus sansibaricus* ساحل بندر بوشهر عکاسی و
فیلمبرداری نمودند.

با تشکر از پروفسور Reimer از دانشگاه Pyukyus ژاپن که شناسایی گونه *Zoanthus* یافت شده از ساحل بندر بوشهر
را عهده دار شدند.

با سپاس بی دریغ خدمت خواهرانم زیبا و زهره، برادرانم محسن و مجتبی که مرا صمیمانه یاری داده اند.

با تشکر خالصانه خدمت دوستان گران مایه ام و همه کسانی که به نوعی مرا در به انجام رساندن این مهم یاری نموده
اند.

زندگی صحنه ی یکتای هنرمندی ماست
هر کسی نغمه ی خود خواند از صحنه رود
صحنه پیوسته به جاست.
خرم آن نغمه که مردم بسپارند به یاد.

چکیده

زمینه: آلکالوئیدهای Zoanthamine که اولین بار بیش از ۲۰ سال پیش استخراج شدند، ترکیباتی ویژه و جالب برای دانشمندان دریایی هستند؛ زیرا دارای چارچوب ساختاری جدید و طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیکی هستند. Norzoanthamine که از مرجان دریایی Zoanthus sp جدا شده است، نشان داده است که فعالیت آنتی استئوپروتیک در موش هایی که تخمدان آنها برداشته شده است (مدل یائسگی) دارد. به عنوان یک نتیجه از فعالیت های آن در حفظ کلاژن، نورزوآنتامین به عنوان یک داروی امیدبخش برای پیشگیری و درمان استئوپروز همراه با از دست رفتن تراکم استخوان، در نظر گرفته شده است.

مواد و روش کار: در این مطالعه، مهار MMP-1 فرض شده است که موجب تغییر وضع استخوان در شرایط پاتولوژیکی می شود. با استفاده از داکینگ مولکولی و شبیه سازی دینامیک مولکولی، اثرات مهارى نورزوآنتامین و ۱۰ همولوگ آن ارزیابی شد. شبیه سازی دینامیک مولکولی ۱۰ کمپلکس مهارکننده-پروتئین بر اساس ساختارهای اولیه به دست آمده از داکینگ مولکولی، برای یافتن جهت گیری مناسب لیگاند در سایت فعال MMP-1 انجام شده است. ثبات شبیه سازی با استفاده از پارامترهای مختلف ثبات بررسی شده است. سپس انرژی آزاد برهمکنش میان لیگاند و پروتئین با استفاده از الگوریتم MM-PB/GBSA برای آشکار شدن قدرت اتصال لیگاند، انجام شده است.

یافته ها: نتایج ما، موافق با شواهد تجربی می باشد و نشان می دهد که آلکالوئیدهای Zoanthamine می توانند به عنوان مهارکننده قوی MMP-1 عمل کنند. دو مولکول به عنوان کاندیداهای قوی بر اساس فعل و انفعال با ریشه های سایت فعال MMP-1 انتخاب شده اند.

نتیجه گیری کلی: در نهایت، استفاده مؤثر از مهارکننده های MMP-1 با منشأ دریایی، یک شروع

امیدبخش در کنترل بیماری های بسیاری مانند استئوپروز، بیماری های خودایمنی و سرطان است.

واژگان کلیدی: آلکالوئیدهای Zoanthamine، استئوپروز، مهارکننده های MMP-1، داکینگ

مولکولی، دینامیک مولکولی

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول	
مقدمه.....	۱
۱- کلیات.....	۲
۱-۱- فراگردی بر استئوپروز.....	۲
۱-۱-۱- تاریخچه.....	۲
۱-۱-۲- تعریف.....	۴
۱-۱-۳- انواع.....	۴
۱-۱-۴- پیدمیولوژی.....	۵
۱-۱-۵- پاتوفیزیولوژی.....	۸
۱-۱-۵-۱- فیزیولوژی استخوان.....	۸
۱-۱-۵-۲- مکانیسم بازآرایی استخوان.....	۱۰
۱-۱-۵-۳- مکانیسم های پاتورنیتیک اصلی استئوپروز.....	۱۲
۱-۱-۶- عوامل خطرزای شکستگی استئوپروتیک.....	۱۹
۱-۱-۷- تشخیص.....	۲۴
۱-۱-۷-۱- سنجش تراکم استخوان (BMD).....	۲۴
۱-۱-۷-۲- مارکرهای استخوانی.....	۲۶
۱-۱-۷-۳- اهمیت مارکرهای تخریب کلاژن.....	۲۷
۱-۱-۸- درمان.....	۲۸

۲۸ ۱-۸-۱-۱ اساس درمان
۲۸ ۲-۸-۱-۱ ورزش
۲۹ ۳-۸-۱-۱ تغذیه
۳۱ ۴-۸-۱-۱ دارودرمانی
۳۴ ۲-۱ منابع دریایی برای پیشگیری و درمان استئوپروز
۳۴ ۱-۲-۱ اهمیت منابع دریایی
۳۷ ۲-۲-۱ تغذیه دریایی و استئوپروز
۴۰ ۳-۲-۱ داروهای دریایی علیه استئوپروز
۴۰ ۱-۳-۲-۱ جلبک های دریایی
۴۱ ۲-۳-۲-۱ نرم تنان دریایی
۴۲ ۳-۳-۲-۱ مرجان های دریایی (Zoanthus species)
۵۵ ۳-۱ استخراج زوآنتامین ها از مرجان دریایی زوآنتوس
۵۵ ۱-۳-۱ تاریخچه
۶۲ ۲-۳-۱ ساختار کلی زوآنتامین ها
۶۳ ۳-۳-۱ فعالیت های زیستی زوآنتامین ها
۶۴ ۴-۱ معرفی نورزوآنتامین
۶۴ ۱-۴-۱ فرآورده طبیعی نورزوآنتامین (Norzoanthamine)
۶۶ ۲-۴-۱ نورزوآنتامین هیدروکلراید
۶۸ ۳-۴-۱ همولوگ های نورزوآنتامین
۶۹ ۵-۱ اثرات مهاری نورزوآنتامین علیه استئوپروز

- ۱-۵-۱- اثر آنتی استئوپروتیک نورزوآنتامین در موش های مدل یائسگی ۶۹
- ۱-۵-۲- اثر آنتی استئوپروتیک نورزوآنتامین با مهار تولید IL-6 ۷۰
- ۱-۵-۳- روابط ساختاری-فعالیتی نورزوآنتامین در مهار IL-6 ۷۰
- ۱-۵-۴- اثر آنتی استئوپروتیک نورزوآنتامین با تأثیر بر کلاژن ۷۴
- ۱-۵-۵- اثر آنتی استئوپروتیک نورزوآنتامین با مهارکنندگی کلاژناز ۷۵
- ۱-۶-۶- نورزوآنتامین و مهار کلاژناز ۱ انسانی (MMP-1) ۷۵
- ۱-۶-۱- ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) ۷۵
- ۱-۶-۲- کلاژنازها ۷۷
- ۱-۶-۳- کلاژناز ۱ انسانی (MMP-1) ۷۷
- ۱-۶-۴- مهارکننده های MMPs ۸۲
- ۱-۶-۵- انتخاب مهارکننده های MMP-1 ۸۵
- ۱-۶-۶- انتخاب نورزوآنتامین ها به عنوان مهار کننده MMP-1 ۸۵
- ۱-۷-۷- مدل سازی مولکولی و شبیه سازی برهمکنش لیگاند-رستپتور ۸۶
- ۱-۷-۱- بیوانفورماتیک ۸۶
- ۱-۷-۲- مدل سازی مولکولی ۸۶
- ۱-۷-۲-۱- زیست شناسی محاسباتی ۸۶
- ۱-۷-۲-۲- شیمی محاسباتی ۸۷
- ۱-۷-۲-۳- داکینگ مولکولی ۸۷
- ۱-۷-۳- شبیه سازی دینامیک مولکولی (بر پایه فیزیک محاسباتی) ۸۸

!

!

۲- بیان مسئله ۹۳

۳- اهداف ۹۴

فصل دوم

مروری بر متون ۹۵

فصل سوم

مواد و روش کار ۱۱۰

فصل چهارم

نتایج ۱۱۹

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری ۱۴۳

منابع ۱۵۳

پیوست

مقاله ۲۲۰

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱. عوامل خطرزای شکستگی استئوپروتیک.....	۲۰
جدول ۲-۱. دارو هایی با منشأ دریایی	۳۶
جدول ۳-۱. استخراج Zoanthamines طی سالیان متعدد.....	۵۸
جدول ۱-۲. مهار القای IL-6 توسط نورزوآنتامین و مشتقاتش.....	۹۹
جدول ۲-۲. مهار القای IL-6 توسط مشتقات زوآنتامین.....	۱۰۳
جدول ۳-۲. نتایج محاسبات docking بین چهار لیگاند متداول و MMP-1.....	۱۰۹
جدول ۱-۴. نتایج بهینه سازی انرژی لیگاندها با متد B3LYP.....	۱۲۱
جدول ۲-۴. نتایج محاسبات داکینگ مولکولی.....	۱۲۴
جدول ۳-۴. مقادیر انرژی تخمینی پیوند و ثابت های مهار کنندگی.....	۱۲۵
جدول ۴-۴. مقادیر RMSD مربوط به شبیه سازی دینامیک مولکولی.....	۱۳۹
جدول ۵-۴. مقادیر انرژی آزاد برهمکنش میان لیگاند و پروتئین.....	۱۴۱

فهرست نمودار

عنوان	صفحه
نمودار ۱-۴. نمودار RMSD مربوط به شبیه سازی برهمکنش لیگاند ۴-رسپتور.....	۱۴۰

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱. نمایی از بافت استخوانی سالم و استئوپروتیک.....	۳
شکل ۲-۱. پولیپ های مرجانی.....	۴۴
شکل ۳-۱. فتوستنز زوگزانتلا در پولیپ مرجان دریایی.....	۴۶
شکل ۴-۱. پراکندگی آبسنگ های مرجانی.....	۴۹
شکل ۵-۱. تنوع <i>Zoanthus species</i>	۵۱
شکل ۶-۱. <i>Zoanthus</i> گزارش شده در حاشیه آب های بندر بوشهر.....	۵۴
شکل ۷-۱. <i>Zoanthamines</i> جدا شده توسط گروه های پژوهشی Rao و Faulkner.....	۵۹
شکل ۸-۱. <i>Zoanthamines</i> جدا شده توسط گروه های پژوهشی Uemura و Clardy.....	۶۰
شکل ۹-۱. <i>Zoanthamines</i> جدا شده توسط Norte و همکاران.....	۶۱
شکل ۱۰-۱. ساختار شیمیایی نورزوآنتامین و نامگذاری حلقه های آن.....	۶۵
شکل ۱۱-۱. تبدیل نورزوآنتامین به نورزوآنتامین هیدروکلراید.....	۶۷
شکل ۱۲-۱. ساختار نورزوآنتامین ها (نورزوآنتامین و همولوگ های آن).....	۶۸
شکل ۱۳-۱. نورزوآنتامین و مشتقات نیمه مصنوعی آن.....	۷۱
شکل ۱۴-۱. مشتقات مختلف زوآنتامین در مطالعه ساختاری-فعالیتی Hirama و همکاران.....	۷۳
شکل ۱۵-۱. ساختار سه بعدی MMP-1.....	۸۱
شکل ۱۶-۱. برهمکنش MMP-1 و یک مهارکننده در جایگاه فعال وابسته به یون Zn.....	۸۴
شکل ۱-۲. مشتقات نورزوآنتامین در مطالعه Uemura و همکاران.....	۹۸
شکل ۲-۲. مولکول های زوآنتامین در مطالعه Hirama و همکاران.....	۱۰۲

- شکل ۴-۱. هندسه فضایی بهینه لیگاندها با متد B3LYP..... ۱۲۲
- شکل ۴-۲. نحوه قرارگیری لیگاند ۱ (فرم کتون) در سایت فعال MMP-1..... ۱۲۶
- شکل ۴-۳. نحوه قرارگیری لیگاند ۲ در سایت فعال MMP-1..... ۱۲۷
- شکل ۴-۴. نحوه قرارگیری لیگاند ۳ در سایت فعال MMP-1..... ۱۲۸
- شکل ۴-۵. نحوه قرارگیری لیگاند ۴ در سایت فعال MMP-1..... ۱۲۹
- شکل ۴-۶. نحوه قرارگیری لیگاند ۵ در سایت فعال MMP-1..... ۱۳۰
- شکل ۴-۷. نحوه قرارگیری لیگاند ۶ در سایت فعال MMP-1..... ۱۳۱
- شکل ۴-۸. نحوه قرارگیری لیگاند ۷ در سایت فعال MMP-1..... ۱۳۲
- شکل ۴-۹. نحوه قرارگیری لیگاند ۸ در سایت فعال MMP-1..... ۱۳۳
- شکل ۴-۱۰. نحوه قرارگیری لیگاند ۹ در سایت فعال MMP-1..... ۱۳۴
- شکل ۴-۱۱. نحوه قرارگیری لیگاند ۱۰ در سایت فعال MMP-1..... ۱۳۵
- شکل ۴-۱۲. نحوه قرارگیری فرم انولی لیگاند ۱ (نورزوآتامین) در سایت فعال MMP-1..... ۱۳۶
- شکل ۴-۱۳. جهت گیری لیگاند ۴ در سایت فعال آنزیم به دست آمده از شبیه سازی..... ۱۴۲

فصل اول

!

مقدمه

۱- کلیات !

۱-۱- فراگردی بر استئوپروز

۱-۱-۱- تاریخچه

در اوایل قرن ۱۹، Sir Astely Cooper، که یک جراح مشهور بود برای اولین بار به مفهوم پوکی استخوان اشاره کرد. وی ذکر کرد: "سبکی استخوان ها که در مراحل پیشرفت زندگی حاصل می شود و اینکه این وضعیت استخوان برای شکستگی ها، مورد توجه بسیار است" (۱). در حدود همان زمان واژه "Osteoporosis" توسط Ohann Lobstein ابداع شد (۲).

در سال ۱۹۴۰، پزشک آمریکایی و متخصص غدد، Fuller Albright، استئوپروز پس از یائسگی را بیان کرد و اظهار کرد که آن پیامد کمبود استروژن است (۳). متعاقباً این عقیده که دو نوع استئوپروز وجود دارد، یکی بیان کننده کمبود استروژن در زنان یائسه و دیگری ناشی از کمبود کلسیم و سالخوردگی، مطرح شد (۴).

در حال حاضر این مفهوم پذیرفته شده است که استئوپروز بیان کننده یک سری مکانیسم های پاتوژنتیک متعدد و همگراست که موجب از دست رفتن تراکم و زوال ساختمان استخوان می شود. این عوامل با افزایش ریسک سقوط، همبستگی دارد که باعث افزایش میزان شکستگی استخوان در بیماران استئوپروز می شود. در شکل ۱-۱ نمایی از بافت استخوانی سالم و استئوپروتیک نشان داده شده است (۱).



شکل ۱-۱. نمایی از بافت استخوانی سالم و استئوپروتیک (Nucleus Medical Art, Inc, 2008).

۱-۱-۲-تعریف !

استئوپروز به عنوان یک «بیماری اسکلتی سیستمیک» (۵)، با تراکم پایین و تخریب معماری میکروسکوپی بافت استخوان، تعریف می شود که موجب شکنندگی استخوان می گردد (۱۱-۵) و منجر به ناتوانی قابل ملاحظه و گاهی مرگ می شود (۱۲). پوکی استخوان شایع ترین بیماری متابولیک استخوان و یک بیماری خاموش و بدون علامت است تا زمانی که کاهش تراکم استخوان منجر به بروز شکستگی گردد (۱۶-۱۳). به عبارت دیگر، استئوپروز با از دست رفتن تراکم و استحکام استخوان که موجب شکنندگی استخوان می شود، تعریف شده است (۱). سازمان جهانی بهداشت WHO استئوپروز را از لحاظ عملی به صورت کاهش تراکم استخوانی به میزان $2/5$ انحراف معیار استاندارد زیر میانگین توده استخوانی حداکثر در فرد معمولی و متوسط سالم (در ۳۵ سالگی) بزرگسال با جنسیت مشابه تعریف می کند (۱۹-۱۷ و ۱۱ و ۱۲).

۱-۱-۳-انواع !

استئوپروز به دو نوع تقسیم می شود:

۱. استئوپروز اولیه

۲. استئوپروز ثانویه

استئوپروز اولیه معمولاً علت خاصی ندارد و جزء سرنوشت هر انسانی است که به دو دسته تقسیم می شود: استئوپروز پس از یائسگی و استئوپروز سالخوردگی. استئوپروز پس از یائسگی در زنان یائسه اتفاق می افتد و در مردان دیده نمی شود. در این نوع به طور عمده استخوان های اسفنجی

مبتلا می گردند و در نتیجه زنان یائسه دچار پوکی و شکستگی مهره های ستون فقرات می گردند. در حالی که استئوپروز سالخوردگی در افراد ۷۵ یا ۸۰ ساله به بالا اتفاق می افتد، هم مردان و هم زنان به آن مبتلا می شوند و استخوان های کورتیکال و اسفنجی با هم دچار پوکی پیشرفته استخوان می شوند؛ در نتیجه دچار شکستگی استخوان هیپ، ستون فقرات و سایر استخوان ها می گردند (۲۰). استئوپروز ثانویه هنگامی است که در نتیجه یک بیماری و درمان های دارویی باشد و برخلاف استئوپروز اولیه تابع زمان و دوران خاصی نیست بلکه بستگی به شروع بیماری ایجاد کننده استئوپروز دارد (۲۰-۲۲).

۱-۱-۴- اپیدمیولوژی !

شیوع استئوپروز در جهان: استئوپروز احتمالاً در سراسر تاریخ بشر وجود داشته است اما اخیراً به یک مشکل بالینی عمده تبدیل شده است؛ به طوری که هم راستا با افزایش طول عمر انسان ها افزایش می یابد (۱). در واقع استئوپروز یک اپیدمی پنهان و خاموش است (۲۳). طبق محاسبات در سال ۲۰۱۰، ۲۵٪ زنان و ۴٪ مردان مسن تر از ۵۰ سال در جهان دچار استئوپروز بوده اند. علت های زیادی برای افزایش استئوپروز وجود دارد که از مهمترین علت های آن، پیشروی جمعیت جهان به سمت سالخوردگی است (۲۴).

در جوامع اروپایی هر ۳۰ دقیقه یک نفر به علت پوکی استخوان دچار شکستگی می شود. عامل عمده هزینه های بیمارستانی در بسیاری از مناطق دنیا، شکستگی های استئوپروتیک است (۲۹-۲۵). در سال ۲۰۱۷، ۲۰۰۱ میلیارد دلار (یا روزانه ۴۷ میلیون دلار) به طور مستقیم صرف بستری شدن و مراقبت های بلندمدت ناشی از استئوپروز و شکستگی مربوط به آن شده است (۳۰). بروز شکستگی

های استئوپروتیک به شکل فزاینده ای با بالا رفتن سن افزایش می یابد (۳۲ و ۳۱ و ۲۶). همچنان که در جمعیت مسن امروز میزان بروز شکستگی و هزینه درمان در حال افزایش است مگر اینکه اقدامات پیشگیری کننده مؤثر، انجام شود (۳۳ و ۲۱)!

برآورد شده است که از هر ۲ زن یک نفر و از هر ۸ مرد یک نفر در طول زندگی خود از شکستگی به دلیل استئوپروز رنج می برند (۳۴). هم اکنون استئوپروز عامل اصلی شکستگی در $\frac{1}{2}$ زنان و $\frac{1}{3}$ مردان سفید پوست شناخته شده است (۳۵). شکستگی ها به خصوص شکستگی هیپ (لگن) که بیشترین پیامد زیان بار استئوپروز هستند موجب ناتوانی قابل ملاحظه و افزایش مرگ و میر می گردند (۳۹-۳۶ و ۲۳ و ۱۲). تخمین زده شده است که ۲۴٪ از همه موارد شکستگی لگن در افراد ۵۰ ساله یا مسن تر رخ می دهد که در طی یک سال در نتیجه بروز عوارض ناشی از شکستگی منجر به مرگ می گردد (۴۰). در زنان سفیدپوست، از هر ۶ زن یک نفر در طول زندگی خود دچار شکستگی لگن می گردد که این رقم در مقایسه با خطر ابتلا به سرطان سینه که از هر ۹ زن یک نفر به آن دچار می شود بیشتر و میزان مورتالیتی آن نیز بالاتر است (۳۹). مداخلاتی که در حال حاضر وجود دارد ریسک شکستگی را به اندازه $\frac{1}{2}$ و مرگ و میر در افراد سالخورده ضعیف را به اندازه ۱۰٪ کاهش می دهد (۳۵). با توجه به افزایش امید به زندگی و بالا رفتن متوسط سن در جمعیت آسیایی، برآورد شده است تا سال ۲۰۵۰ بیش از ۵۰٪ تمام شکستگی های ناشی از استئوپروز در آسیا رخ دهد (۴۱).

شیوع استئوپروز در ایران: مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، با مشارکت دانشگاه های علوم پزشکی مشهد، تبریز، شیراز و بوشهر، مطالعه چندمرکزی پوکی استخوان ایران (IMOS) را برای شناخت محدوده طبیعی تراکم معدنی استخوان و عوامل خطر ساز استئوپروز طراحی نمود. در این مطالعه که طی سال های ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۲ انجام شد، ۶۰۰۰ نفر از افراد

۲۰-۷۶ ساله تحت مطالعه قرار گرفتند. این مطالعه نشان داد که به طور کلی حداقل شیوع پوکی استخوان یعنی وجود استئوپروز در یکی از نواحی گردن یا کل استخوان ران و یا مهره های کمری در افراد بالای ۵۰ سال در جنس مؤنث ۵/۴٪ و در جنس مذکر ۳/۲٪ و حداقل شیوع ضعف استخوانی یعنی وجود استئوپنی در یکی از نواحی گردن یا کل استخوان ران و یا مهره های کمری در جنس مؤنث ۴۰٪ و در جنس مذکر ۳۵/۲٪ می باشد. بر اساس این پژوهش جامع که شیوع استئوپروز در گروه های سنی مختلف بررسی شد، افزایش قابل ملاحظه این بیماری در گروه های سنی بالاتر نشان داده شد (۲۱). نتایج مطالعه طرح جامع پوکی استخوان کشور حاکی از آن بود که ۷۰٪ زنان بالای ۵۰ سال و ۵۰٪ مردان بالای ۵۰ سال مبتلا به پوکی استخوان و یا استئوپنی هستند (۴۲).

شیوع استئوپروز در بندر بوشهر: در مطالعه ای که جهت سنجش تراکم استخوان زنان بندر بوشهر و یافتن شیوع استئوپروز بر مبنای BMD در سال های ۸۳-۱۳۸۲ طراحی و اجرا شد، تعداد ۵۸۸ نفر از ۶۹-۲۰ ساله بندر بوشهر در این طرح شرکت کرده و تراکم استخوان به روش DXA اندازه گیری شد. شیوع استئوپنی و استئوپروز در ناحیه ستون فقرات این گروه به ترتیب ۲۳/۹٪ و ۳/۲٪ و در ناحیه استخوان ران به ترتیب ۱۶/۵٪ و ۱/۵٪ به دست آمد. در یک نتیجه گیری کلی، شیوع استئوپروز و استئوپنی بر اساس سنجش چگالی توده استخوانی در جمعیت زنان ۶۹-۲۰ ساله بندر بوشهر از سایر جمعیت های گزارش شده در آمریکا، اروپا و تهران کمتر است (۴۳).

۱-۱-۵- پاتوفیزیولوژی !

۱-۱-۵-۱- فیزیولوژی استخوان

ساختمان استخوان به طور کلی از دو قسمت تشکیل شده است:

۱. قسمت سلولی (استئوبلاست ها، استئوسیت ها، استئوکلاست ها)

۲. قسمت غیر سلولی (ماتریکس آلی، ماتریکس معدنی)

ماتریکس آلی حدود $\frac{1}{3}$ از ساختمان استخوان و ماتریکس معدنی حدود $\frac{2}{3}$ از استخوان را تشکیل می دهد.

ماتریکس آلی: کلاژن نوع ۱ حدود ۹۰٪ از ماتریکس آلی را تشکیل می دهد و ۱۰٪ باقیمانده شامل انواع کلاژن های دیگر و نیز پروتئین های غیر کلاژنی می شود (۲۰).

ماتریکس معدنی: از کلسیم و فسفات تشکیل شده است و بهترین توصیف آن هیدروکسی آپاتیت با تبلور ضعیف است. ماتریکس معدنی ابتدا در نزدیکی فیبریل های کلاژن رسوب می کند و سپس در مکان های خاصی در حفرات میان فیبریل های کلاژن یافت می شود. این نحوه آرایش ساختمانی ماتریکس آلی و ماتریکس معدنی سبب تشکیل یک ماده دو فازی شده است که تطابق بسیار خوبی برای مقاومت در برابر استرس های مکانیکی دارد. سازماندهی کلاژن بر مقدار و نوع فاز معدنی تشکیل شده در استخوان مؤثر است (۴۴).

ماهیت استئوبلاست ها: از سلولهای بنیادی منشعب می شوند، عمدتاً سطح استخوان را می پوشانند و وظیفه اصلی آنها ساختن ماتریکس آلی (osteoid) است. ضمناً استئوبلاست قادر است برای هورمون پاراتیروئید (PTH)، فرم فعال ویتامین D، اینترلوکین-۱ (IL-1)، عامل رشد شبه

انسولینی ۱ (IGF-1)، رسپتور تولید کند. همچنین حاوی آکالین فسفاتاز است که در موقع ساختن ماتریکس آن را هم از خود ترشح می کند.

ماهیت استئوسیت ها: از استئوبلاست ها منشعب می شوند. استئوبلاست هایی که در ماتریکس مترشحه از سلول های مجاور مدفون می شوند به استئوسیت تبدیل می گردند؛ سپس در آنها زوائد طولی به وجود می آید که موجب اتصال سلول به سلول استئوسیت ها می شوند و به عنوان یک استرس سنج استخوان عمل می کنند. به عبارت دیگر، استرس های مکانیکی استخوان به وسیله استئوسیت ها درک و سنجیده می شود.

ماهیت استئوکلاست ها: از رده سلول های خون ساز ماکروفاژ و مونوسیت منشعب می شوند و به یک سلول غول پیکر چند هسته ای تبدیل می گردند. برخلاف استئوبلاست ها، استئوکلاست ها عاری از رسپتورهای ویژه PTH، سیتوکین ها، ویتامین D و سایرهورمون ها می باشد بنابراین امکان تنظیم و تکثیر استئوکلاست ها توسط این عوامل وجود ندارد.

تنظیم و تکثیر استئوکلاست ها: استئوبلاست هایی که در سطح استخوان قرار می گیرند، توسط PTH، ویتامین D، IL-1، تحریک می شوند و متقابلاً ماده ای به نام RANK-Ligand (RANKL) ترشح می کنند؛ از طرفی استئوکلاست های نابالغ دارای رسپتورهایی هستند که ویژه این ماده می باشد. در نتیجه این عکس العمل، استئوکلاست های نابالغ به هم می چسبند و استئوکلاست های بالغ و چند هسته ای ایجاد می شود.

مهار و کنترل استئوکلاست ها: به سه طریق انجام می شود.

۱. رسپتورهایی بر روی استئوکلاست ها وجود دارد که ویژه کلسی تونین هستند و از این طریق استئوکلاست ها منع و کنترل می شوند.

۲. استئوپروتگترین ها (OPG)، رسپتورهای آزاد و شناور از خانواده عامل نکروز تومور (TNF) هستند که به RANK-Ligand متصل شده و مانع اتصال آن به RANK می گردند و بدین وسیله از فعال شدن RANK جلوگیری کرده و مانع تشکیل و تکثیر استئوکلاست می شود.

۳. استئوکلاست ها دارای رسپتور استروژنی هستند و استروژن می تواند فعالیت استئوکلاست را منع و محدود نماید. (۲۰).

بنابراین نوسازی و تجدید شکل دهی استخوان به وسیله دو نوع سلول مجزا انجام می شود: استئوبلاست ها بستر (ماتریکس) استخوان را تولید می کنند و استئوکلاست ها این ماتریکس را جذب می کنند (۴۴).

۱-۱-۵-۲- مکانیسم بازآرایی استخوان

شناخت فرآیند بازآرایی (remodeling) استخوان برای درک پاتوفیزیولوژی استئوپروز، اساسی است (۱۸). این فرآیند که فعالیت اصلی سلول های استخوانی در بالغین است، توسط واحد های پایه ای مولکولی (BMUs) که در امتداد سطح ترابکولار حرکت می کنند، رخ می دهد (۱).

مراحل بازآرایی:

۱. شروع انقباض سلول های پوشاننده BMU که موجب می شود تا کلاژن در معرض قرار گرفته، پره استئوکلاست ها به آن جذب شوند.

۲. استئوکلاست ها به سلول های چند هسته ای که حفره ای را از استخوان جذب می نمایند، متصل می گردند. سلول های تک هسته ای به جذب ادامه داده، پره استئوبلاست ها جهت تزیاید تحریک می شوند.

۳. استئوبلاست ها در کف حفره قرار گرفته، شروع به ساخت استئوئید می کنند.

۴. استئوبلاست ها به ساخت و معدنی کردن استئوئید ادامه می دهند. استئوئید قبلی شروع به معدنی شدن می نماید.

۵. استئوبلاست ها شروع به تخت شدن می کنند.

۶. استئوبلاست ها تبدیل به سلول های پوشاننده می شوند. استخوان در سطح اولیه بازآرایی شده، تکمیل می شود اما BMU هنوز در حال پیشروی است (۱۷).

در فرآیند بازآرایی، به طور نرمال باید یک کنش متقابل بین استئوکلاست ها و استئوبلاست ها وجود داشته باشد اما مرحله بازجذب استئوکلاستی بایستی کوتاه و مرحله جایگزینی استئوبلاستی طولانی باشد. بنابراین افزایش میزان بازآرایی موجب از دست رفتن تراکم استخوان می شود.

بازجذب بیش از حد می تواند باعث از دست رفتن ساختارهای ترابکولار شود؛ به این معنی که قالبی برای تشکیل استخوان وجود ندارد. در نتیجه استخوان دچار شکنندگی می شود. با این وجود میزان بالای بازجذب همیشه همراه با از دست رفتن استخوان نیست؛ به عنوان مثال، افزایش بازجذب در طول دوران بلوغ. بنابراین پاسخ ناکافی ساخت استخوان طی فرایند بازآرایی، یک مؤلفه اساسی در پاتورنز استئوپروز است (۱).

۱-۱-۵-۳- مکانیسم های پاتوژنتیک اصلی استئوپروز

مکانیسم های پاتوژنتیک اصلی برای استئوپروز شامل سه دسته می باشد :

۱. عدم دست یابی استخوان بندی مطلوب و بهینه در طول رشد و تکامل.

۲. بازجذب بیش از حد استخوان و در نتیجه آن از دست رفتن تراکم استخوان.

۳. عدم جایگزینی استخوان از دست رفته به علت نقایص ساخت استخوان.

عوامل متعددی باعث ایجاد این مکانیسم های پاتوژنتیک می شوند:

- نقش مهم کمبود استروژن در توسعه استئوپروز شناخته شده است. همچنین کمبود کلسیم و

ویتامین D و هایپاراتیروئیدیسم ثانویه نیز مشارکت دارند.

- مکانیسم های متعددی که بازآرایی استخوان را تنظیم می کنند، فقط سلول های استئوبلاستی و

استئوکلاستی را درگیر نمی کنند بلکه سلول های دیگر مغز استخوان، همچنین فعل و انفعالات

هورمون های سیستمیک، سیتوکین های موضعی، فاکتورهای رشد، فاکتورهای نسخه برداری،

مکانیسم های هدایت سیگنال، تغییر در رسپتورها، آنزیم هایی که تنظیم کننده های موضعی را

تحریک یا غیرفعال می کنند، نیز درگیر هستند.

- تعداد زیادی از ژن های پلی مورفیسم که در اختلاف توده استخوان و شکنندگی آن دخیل

هستند (۱).

نقش استروژن: این عقیده که کمبود استروژن برای پاتوژنز استئوپروز بسیار مهم است، بر

مبنای این حقیقت بوده است که زنان پس از یائسگی (که درآنان به طور طبیعی سطح استروژن کاهش

می یابد) بیشترین ریسک را برای توسعه این بیماری دارند. مطالعات نشان داده است که در زنان

یائسه، بازآرایی استخوان تسریع می شود؛ به طوری که هر دو مارکرهای بازجذب و ساخت افزایش می یابد (۴۶و۴۵). اما از دست رفتن مداوم و سریع استخوان که چندین سال بعد از یائسگی رخ می دهد، بیشتر به پاسخ ناکافی ساخت استخوان اشاره دارد (۴۷).

نقش اساسی کمبود استروژن در زوال استخوان زنان یائسه ثابت شده است؛ به این صورت که درمان با استروژن به سرعت از کار افتادگی استخوان را در زنان مسن کاهش می دهد (۴۸). به علاوه، مطالعات اخیر در انسان ها نشان داده است که سطح نسبی استروژن برای حفظ بازآرایی طبیعی استخوان در زنان یائسه، کمتر از آن مقدار لازم برای تحریک بافت های هدف کلاسیک از قبیل رحم و پستان است (۴۹). ۱/۴ دوز استروژنی که رحم و پستان را تحریک می کند برای کاهش بازجذب استخوان و افزایش تراکم استخوان در زنان مسن کافی است (۵۰) که این حساسیت بیشتر اسکلت، احتمالاً وابسته به سن است (۵۱).

استروژن در هر دو جنس برای بسته شدن اپی فیز در سن بلوغ ضروری است و در تعدیل بازگردش استخوان مردان به اندازه زنان مؤثر است. در حقیقت اثر استروژن بر مهار بازجذب استخوان در مردان، بیشتر از اندروژن است (۵۲). همچنین برای دست یابی به اوج تراکم استخوان در مردان مهم است (۵۳). به علاوه، استئوپروز در مردان مسن بیشتر از اینکه مربوط به اندروژن باشد، وابسته به سطح پایین استروژن است (۵۴).

استروژن از طریق دوگیرنده فعالیت می کند: گیرنده استروژن آلفا ($ER\alpha$) و گیرنده استروژن بتا ($ER\beta$). بعضی مطالعات اظهار می کنند که اثرات سیگنالی استروژن از طریق $ER\alpha$ و $ER\beta$ در تضاد با هم هستند؛ در حالی که بعضی مطالعات دیگر نشان داده اند که اثرات مشابه روی استخوان دارند (۵۶و۵۵). سلول های مغز استخوان (ماکروفاژها، مونوسیت ها، ماست سل ها، پیش سازهای

استئوکلاست) و همچنین سلول های استخوانی (استئوبلاست ها، استئوسیت ها، استئوکلاست ها) دارای گیرنده های استروژنی α و β هستند. فقدان استروژن سبب افزایش تولید RANKL می شود و ممکن است با کاهش تولید OPG، فراخوانی استئوکلاست ها را افزایش دهد. استروژن ممکن است از طریق کنترل میزان آپوپتوز نیز در تعیین طول عمر سلول های استخوانی نقش مهمی را ایفا کند. پس در حالات محرومیت، طول عمر و فعالیت استئوبلاست ها ممکن است کاهش یابد، در حالی که طول عمر و فعالیت استئوکلاست ها افزایش می یابد. از آنجایی که فرآیند بازآرایی در سطح استخوان آغاز می گردد، در نتیجه ترجیحاً استخوان ترابکولار که به طور قابل ملاحظه ای در مقایسه با استخوان قشری سطح وسیع تری (۸۰٪ از کل) دارد، با کمبود استروژن متأثر خواهد شد. شکستگی ها در نواحی که استخوان ترابکولار در استحکام استخوان نقش بسزایی دارد زودتر اتفاق می افتد. در نتیجه شکستگی های مهره ای شایع ترین نتیجه زودرس کمبود استروژن هستند (۱۷).

کلسیم، ویتامین D و هورمون پاراتیروئید (PTH): این مفهوم که استئوپروز اولیه به خصوص در افراد مسن ناشی از کمبود کلسیم است، در ابتدا به عنوان یک فرضیه در مقابل تئوری کمبود استروژن مطرح شد. کاهش دریافت کلسیم یا کاهش جذب روده ای کلسیم ناشی از افزایش سن یا بیماری مانند کمبود ویتامین D، می تواند باعث هایپاراتیروئیدیسم ثانویه شود. ۱ و ۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D (کلسی تریول)، نه فقط برای جذب مطلوب روده ای کلسیم و فسفر لازم است، بلکه یک اثر مهاری قوی بر تولید هورمون پاراتیروئید (PTH) اعمال می کند. بنابراین دو مسیر می تواند منجر به هایپاراتیروئیدیسم ثانویه شود (۵۹-۵۷). کمبود ویتامین D و هایپاراتیروئیدیسم ثانویه نه تنها موجب افزایش از دست رفتن استخوان و شکنندگی می شوند بلکه با ایجاد اختلال نوروماسکولار باعث افزایش ریسک سقوط می گردند (۶۱ و ۶۰).

آزمایشات بالینی در افراد مسن با کمبود کلسیم و ویتامین D نشان داده است که مصرف هر دو به عنوان مکمل غذایی می تواند موجب برطرف شدن هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه، افزایش تراکم استخوان، کاهش میزان شکستگی و حتی کاهش سقوط مکرر شود (۵۷).

فعال کننده گیرنده فاکتور هسته ای کاپا (RANK)، لیگاند آن (RANKL)،

استئوپروتگرین (OPG): این عقیده که تحریک بازجذب استخوان مستلزم کنش متقابل بین سلول های استئوبلاستی و استئوکلاستی است، از سال ها قبل مطرح بوده است؛ اما مکانسیم های مولکولی آن اخیراً مشخص شده است (۶۳ و ۶۲). استئوبلاست ها باعث تولید RANKL، یک لیگاند برای فعال کننده گیرنده فاکتور هسته ای کاپا (RANK) روی سلول های مغز استخوان می شود. همین عامل است که موجب تمایز استئوکلاست ها و حفظ عملکرد آنها می شود. استئوبلاست ها همچنین باعث تولید و ترشح استئوپروتگرین (OPG) می شوند که می تواند فعل و انفعال RANKL/RANK را مسدود کند. محرک های بازجذب استخوان باعث افزایش القای RANKL در استئوبلاست ها و همچنین کاهش القای OPG می شوند (۶۲). اخیراً یک آنتی بادی مونوکلونال علیه RANKL باعث مهار طولانی بازجذب استخوان در زنان یائسه شده است (۶۴). سطح OPG با افزایش سن بالا می رود که می تواند یک پاسخ برای محدود کردن از دست رفتن استخوان همراه با افزایش عوامل بازجذب استخوان باشد (۶۵ و ۶۶). همچنین مطالعات حیوانی نشان داد که موش ها با OPG تخریب شده، دچار استئوپروز شدید همراه با بروز بالای شکستگی می شوند (۶۷).

اثر متقابل RANKL/RANK برای تمایز و همچنین حفظ عملکرد استئوکلاست ها ضروری است. بنابراین یک مسیر رایج نهایی برای هر فاکتور پاتورننتیک در استئوپروز است که با افزایش بازجذب استخوان عمل می کند. در حالی که سلول های استئوبلاستی یک منبع اصلی برای

RANKL در بازآرایی فیزیولوژیک استخوان هستند، سلول های دیگر می توانند به عنوان یک منبع RANKL در وضعیت های پاتولوژیک عمل کنند(۶۸).

ژن های تعیین کننده تمایز و عملکرد استئوبلاست: کشف های اخیر در زمینه مسیرهای هدایت سیگنال و فاکتورهای نسخه برداری برای تمایز و عملکرد استئوبلاست ها یک دیدگاه جدید برای درک پاتوژنز استئوپروز ایجاد کرده است. مطالعات حذف ژن نشان داده است که فاکتور نسخه برداری Runx2 برای تمایز استئوبلاست ضروری است(۶۹و۷۰). Runx2 یک فاکتور نسخه برداری است که در کندروسیت ها (سلول های غضروف)، پیش سازهای استئوبلاست ها و استئوبلاست های بالغ تولید می شود. Runx2 تولید چند پروتئین مهم استئوبلاست را تنظیم می کند؛ از قبیل اوستریکس (یکی دیگر از فاکتورهای نسخه برداری که برای بلوغ استئوبلاست لازم است)، کلاژن نوع ۱، استئوکالسین و RANKL. تولید Runx2 تا حدودی به وسیله پروتئین های مورفوژنیک استخوان (BMPs) تنظیم می شود(۴۴). به طور قابل توجه بیان بیش از حد Runx2 موجب کاهش تراکم استخوان می شود(۷۱).

پیام های منشأ گرفته از خانواده فاکتورهای پاراکرین Wnt(۴۶) و نقش حیاتی مسیر سیگنالی Wnt در تمایز و تنظیم عملکرد استئوبلاست بسیار جالب توجه است؛ چون نقش مهمی در تعیین تراکم و استحکام استخوان بازی می کند(۷۶-۷۲) و در رسیدن به اوج تراکم استخوان مؤثر است(۴۴). پروتئین ۵ متصل به گیرنده LDL (LRP5) در تبدیل سیگنال توسط لیگاندهای Wnt دخیل است. یک جهش در LRP5 که باعث هدایت فعالیت ساختمانی می شود، می تواند باعث افزایش تراکم استخوان شود(۷۴و۷۳). بنابراین از فعال شدن جهش های مسیر Wnt، تراکم بالای استخوان حاصل می شود(۱۷).

فاکتورهای رشد موضعی و سیستمیک: عدم تعادل بازآرایی که با پاسخ ناکافی ساخت استخوان به افزایش فعالیت بازآرایی استخوان مشخص می شود، یک مؤلفه اساسی در پاتوژنز استئوپروز است (۷۷ و ۴۵). بنابراین نقایص خاصی در تولید یا فعالیت فاکتورهای رشد موضعی و سیستمیک به معیوب شدن ساخت استخوان کمک می کند. پروتئین های مورفوژنیک استخوان (BMPs) به خوبی اجزای دیگر خانواده عامل نکروز تومور (TNF)، در این امر درگیرند. عامل رشد شبه انسولینی (IGF) که هم تنظیم کننده سیستمیک است و هم موضعی، به خوبی فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا ($TGF-\beta$) می تواند ساخت استخوان را تعدیل کند. مطالعات نشان داده اند که BMD و بروز شکستگی های استئوپروتیک با IGF-1 و $TGF-\beta$ ارتباط دارند (۷۹ و ۷۸).

سیتوکین ها، پروستاگلاندین ها، NO، لکوترین ها: این عقیده که سیتوکین های تولید شده به صورت موضعی، مانند اینترلوکین ۱ ($IL-1$) و پروستاگلاندین ها همانند PGE_2 می توانند بر روی استخوان اثر کنند، مربوط به سال ها پیش است (۸۱ و ۸۰). متعاقباً سیتوکین های بسیاری یافت شد که بازجذب استخوان و ساخت آن را تحریک یا مهار می کنند (۸۲). این احتمال که این فاکتورها می توانند در پاتوژنز استخوان دخیل باشند بر مبنای مطالعات حیوانی و از دست رفتن استخوان بعد از برداشتن تخمدان است (۸۶-۸۳). شواهدی وجود دارد که $IL-1$ ، $IL-6$ ، $TNF-\beta$ و گیرنده های آنها می توانند تراکم استخوان در انسان ها را تحت تأثیر قرار دهند (۸۹-۸۷).

پروستاگلاندین ها هر دو فعالیت تحریکی و فعالیت مهاری را دارند. بنابراین اثر PGE_2 که مهمترین پروستاگلاندین تولید شده توسط سلول های استخوان است، هم به صورت تحریک بازجذب و همچنین تحریک ساخت استخوان است. پروستاگلاندین ها، به خصوص PGE_2 تا حدود زیادی از طریق فعالیت القا شده سیکلواکسیژناز ۲ (COX_2)، از سلول های استخوان تولید می

شوند(۹۰). درمان با مهارکننده های COX، پاسخ به استرس های مکانیکی را کاهش می دهد و این مشخص می کند که پروستاگلاندین ها نقش مهمی در پاسخ به استرس های مکانیکی ایفا می کنند و این اثر آنها توسط استروژن افزایش می یابد(۹۲و۹۱).

NO (نیتریک اکساید) توسط سلول های استخوان تولید می شود و یک فاکتور برای پاسخ آنابولیک به استرس های مکانیکی است(۹۳). بنابراین NO می تواند بازجذب استخوان را احتمالاً با افزایش تولید OPG، مهار کند(۹۴). لکوترین ها که محصولات لیوکسیژناز هستند می توانند باعث تحریک بازجذب و مهار ساخت استخوان شوند(۹۵).

وضعیت های غیرطبیعی کلاژن: پلی مورفیسم ژن کد کننده زنجیره $\alpha 1$ کلاژن نوع ۱، می تواند ریسک شکستگی را مستقل از BMD تحت تأثیر قرار دهد(۹۸-۹۶). این ممکن است ناشی از اختلاف در شکل مارپیچی یا پیوندهای عرضی (cross-linking) کلاژن باشد. بنابراین این عقیده به چالش کشیده می شود که آرایش واحدهای ماتریکس و مواد معدنی در استئوپروز نرمال است و فقط ساختارهای غیرطبیعی مسئول شکنندگی استخوان هستند(۱).

لپتین و مسیرهای عصبی: در آزمایشات حیوانی کمبود لپتین یا مقاومت به آن، همراه با BMD بالا بوده است(۹۹). این یافته به اثر مرکزی روی پیام رسانی آدرنرژیک نسبت داده می شود. افزایش فعالیت β -آدرنرژیک می تواند تراکم استخوان را کاهش دهد(۱۰۰و۹۹). بعضی مطالعات اپیدمیولوژیک اظهار می کند که بلوک کننده های β -آدرنرژیک می توانند باعث افزایش BMD و کاهش ریسک شکستگی شوند(۱۰۲و۱۰۱).

در مطالعه دیگری نشان داده شد که موش های دارای رسپتور نوع ۱ کانابینوئید غیرفعال، مانند موش هایی هستند که دچار از دست رفتن استخوان القا شده با برداشتن تخمدان شده اند و تحت درمان با آنتاگونیست این رسپتور قرار گرفته اند (۱۰۳).

۱-۱-۶- عوامل خطرزای شکستگی استئوپروتیک !

عواملی که موجب افزایش ابتلای استئوپروز و متعاقب آن افزایش ریسک شکستگی می شوند در جدول ۱-۱ گرد آمده است (۱۱۱-۱۰۴ و ۱۷).

جدول ۱-۱. عوامل خطرزای شکستگی استئوپروتیک.

غیر قابل اصلاح
<ul style="list-style-type: none"> - ژنتیک - افزایش سن - جنس مؤنث - نژاد سفید - سابقه شخصی شکستگی در دوران بزرگسالی - سابقه شکستگی در بستگان درجه یک
بالقوه قابل اصلاح
<ul style="list-style-type: none"> - کم وزنی [$< 58\text{kg}$] - سیگار کشیدن در حال حاضر !
کمبود استروژن
<ul style="list-style-type: none"> - یائسگی زودرس [> 45 سالگی] یا خارج ساختن تخمدان ها به صورت دوطرفه - آمنوره پیش از یائسگی طولانی مدت [< 1 سال]
کلسیم دریافتی پایین
فعالیت جسمی ناکافی
نقصان سلامتی / ناخوشی
مصرف بعضی از داروها
الکلیسم
سقوط های مکرر

ژنتیک: تخمین زده می شود که ۸۰-۵۰٪ تفاوت ها در توده استخوانی افراد مربوط به تفاوت های ژنتیکی و وراثتی آنهاست (۱۱۲). بعضی از افراد به طور ژنتیکی از استخوان بندی خوبی برخوردارند، ولی بعضی دیگر این طور نیستند. تا عصر حاضر علم پزشکی قادر به تغییر خصوصیات ژنتیکی افراد نبوده ولی سبک زندگی برای رسیدن به حداکثر توده استخوانی قابل تغییر می باشد. توده استخوانی در هر شخص نه تنها به ژنتیک وابسته است بلکه به تغذیه و ورزش نیز مربوط می شود (۱۱۴ و ۱۱۳). !

افزایش سن: کاهش تراکم استخوان در افراد، در حدود ۴۵-۳۵ سالگی در هر دو جنس آغاز می شود. سرعت کاهش تراکم استخوان، به صورت وابسته به سن شامل ۱-۰/۵٪ در سال در هر دو جنس است که از حدود سنین ۴۰ سالگی آغاز می گردد. این کاهش تراکم استخوان تا پایان عمر ادامه دارد و ممکن است تحت تأثیر عوامل مختلف شدت یابد (۱۱۲ و ۱۰۹). بنابراین به طور واضح یک عامل خطر اصلی برای شکستگی، افزایش سن است (۱۱۸-۱۱۵). در یک بررسی مروری، خطر ۱۰ ساله بروز یک شکستگی پاتولوژیک در مچ دست، بازو، مهره و لگن، از سن ۴۵ تا ۸۵ سالگی در زنان ۸ برابر و در مردان ۵ برابر می شود (۱۱۹).

جنس مؤنث: کاهش تراکم استخوان در زنان بعد از یائسگی تشدید می یابد. زنان طی ۷-۵ سال بعد از یائسگی، ۷-۵٪ از استحکام استخوانی خود را از دست می دهند (۱۱۲).

نژاد سفید: در بررسی های انجام شده شیوع شکستگی لگن در سفیدپوستان از افراد غیر سفیدپوست بیشتر است (۱۲۰ و ۱۷).

سابقه قبلی شکستگی پاتولوژیک: این عامل باعث می شود خطر شکستگی بعدی در فرد افزایش یابد (۱۲۴-۱۲۱). افزایش خطر از ۱/۵ برابر تا ۹/۵ برابر، بسته به سن فرد، تعداد شکستگی های قبلی و محل شکستگی متفاوت است (۱۲۷-۱۲۵).

سابقه خانوادگی شکستگی ناشی از پوکی استخوان: این عامل بیشتر در رابطه با شکستگی لگن مورد بررسی قرار گرفته است. یک مطالعه (۱۱۵) نشان داد که سابقه شکستگی لگن در مادر به عنوان عامل خطر کلیدی برای شکستگی لگن در زنان مسن مطرح است (۱۲۸).

کم وزنی: وزن پایین بدن، توده استخوان را کاهش می دهد بنابراین ریسک استئوپروز و شکستگی را افزایش می دهد (۱۲۹). بیماران دچار شکستگی هیپ اغلب نحیف و دچار سوءتغذیه نسبی هستند. بعضی داده ها نشان می دهد که در صورت فراهم آوردن کالری و مکمل های پروتئینی برای چنین بیمارانی وضعیت آنها اصلاح می شود (۱۷).

مصرف سیگار: استفاده از سیگار به مدت طولانی، اثرات تخریبی بر توده استخوانی دارد. این اثرات ممکن است مستقیماً ناشی از اثرات سمی بر استئوبلاست ها یا به طور غیرمستقیم از تغییر متابولیسم استروژن ناشی می شود. به طور متوسط سیگاری ها، ۱ تا ۲ سال زودتر از جمعیت عمومی یائسه می شوند. سیگار اثرات ثانویه ای نیز دارد که می تواند وضعیت اسکلتی را تغییر دهد. از جمله مشکلات هم زمان تنفسی و سایر ناخوشی ها، سستی، کاهش فعالیت بدنی، اختلال تغذیه ای و نیاز به داروهای دیگر، مثل گلوکوکورتیکوئید ها برای بیماری ریوی (۱۷).

کمبود استروژن: در قسمت "مکانیسم های پاتوفیزیولوژیکی اصلی استئوپروز" توضیح داده شده است.

کلسیم دریافتی پایین: در قسمت "مکانیسم های پاتوژنتیک اصلی استئوپروز" توضیح داده شده است.

فعالیت جسمی ناکافی: داده های اپیدمیولوژیک از اثرات سودمند فعالیت جسمی بر دستگاه اسکلتی حمایت می کند. عدم فعالیت مثل استراحت طولانی مدت در بستر یا فلج باعث از دست رفتن چشمگیر استخوانی می شود. از طرف دیگر ورزشکاران نسبت به جمعیت عمومی، توده استخوانی حجیم تری دارند. این تغییرات در توده اسکلتی بیشتر زمانی مشهود است که در طی زمان رشد و پیش از سنین بلوغ، تحریک آغاز شود. همچنین افراد فعال تر احتمال کمتری برای سقوط دارند و بیشتر قادر به محافظت از خود در برابر سقوط هستند. بنابراین احتمال شکستگی در آنها کاهش می یابد (۱۷).

بیماری مزمن: بیماری های مختلف ژنتیکی و اکتسابی، با افزایش احتمال استئوپروز و شکستگی همراه هستند. از قبیل حالت های هایپوگنادی، اختلالات غدد درون ریز، اختلالات تغذیه ای و گوارشی، اختلالات روماتولوژیک، اختلالات خونی و بدخیمی، برخی اختلالات ارثی، بیماری انسدادی مزمن ریوی، مالتیپل اسکلروز، سارکوئیدوز، آمیلوئیدوز، اسکولیوز، حاملگی و شیردهی. مکانیسم هایی که در از دست رفتن استخوان دخیل هستند، در هر بیماری منحصر به فردند و نوعاً از عوامل متعددی از جمله تغذیه، کاهش سطح فعالیت جسمی و عواملی که میزان بازآرایی استخوان را تحت تأثیر قرار می دهند، حاصل می شوند (۱۰۹ و ۲۱ و ۱۷).

داروها: تعداد بسیاری از داروهایی که در درمان بالینی به کار می روند، اثرات تخریبی بر استخوان دارند که باعث تسریع از دست رفتن استخوان و افزایش خطر شکستگی می شوند. از جمله گلوکوکورتیکوئید ها، سیکلوسپورین، داروهای سیتوتوکسیک، ضد تشنج ها، مهارکننده های آروماتاز،

مصرف مازاد تیروکسین، آلومینیوم، آگونیست های هورمون آزادکننده گنادوتروپین، هپارین، لیتیوم (۱۰۹ و ۲۱ و ۱۷).

الکلیسم: الکل باعث اختلال هورمونی شده و متابولیسم مواد معدنی را مختل می سازد. همچنین باعث کاهش فرم فعال ویتامین D و افزایش هورمون پاراتیروئید (PTH) می شود. افراد الکلی توجه چندانی به مواد غذایی نداشته و در نتیجه سوءتغذیه موجب از دست رفتن استخوان می شود. همچنین الکل موجب مستی گردیده و خطر سقوط و شکستگی را افزایش می دهد (۱۳۰).

سقوط: عواملی که خطر سقوط را افزایش می دهند، عواملی هستند که منجر به افزایش خطر شکستگی پاتولوژیک می شوند و عبارتند از: کاهش قدرت عضلانی فرد، اختلالات تعادلی و توده کم بدن (۱۳۱). همچنین کاهش قدرت دید، خطر سقوط را افزایش می دهد (۱۲۳).

۱-۱-۷-تشخیص !

۱-۱-۷-۱-سنجش تراکم استخوان (BMD)

سابقاً سنجش BMD فقط برای تشخیص استئوپروز، هنگامی که در زنان یائسه یا مردان مسن شکستگی اتفاق می افتاد، به کار می رفت اما امروزه DMD برای تشخیص استئوپروز و استئوپنی قبل از رخ دادن شکستگی ها، به خوبی تأیید تشخیص در بیماران دچار شکستگی، استفاده می شود (۱۳۲). در واقع هدف این است که افرادی که بیشترین احتمال را برای شکستگی ها در آینده دارند، مشخص شوند و به طور مناسب درمان شوند؛ بنابراین ریسک شکستگی کاهش خواهد یافت (۱۳۶-۱۳۳ و ۸۹).

وجود دارد. این روش ها شامل جذب سنجی با اشعه X دارای انرژی دوگانه (DXA)، جذب سنجی با اشعه X دارای انرژی منفرد (SXA)، CT و اولتراسوند است.

DXA یک روش استفاده از اشعه X با دقت بالاست که به روش استاندارد برای اندازه گیری تراکم استخوانی بدل شده است. اما از آنجایی که تجهیزات DXA توسط کارخانجات مختلفی تولید می شود، میزان برون ده آنها از لحاظ عددی متفاوت است. در نتیجه روش استاندارد به این صورت درآمده که با استفاده از معیار T- score، نتایج را با مقادیر «طبیعی» ارتباط می دهند. به این معنا که نتایج افراد را با نتایج جمعیت جوانی که از لحاظ نژاد و جنس با آنها جور شده اند، مقایسه می نمایند. Z- score، نتایج افراد را با جمعیتی که از لحاظ سنی با آنها جور شده اند و از لحاظ نژاد و جنس هم جور هستند مقایسه می نماید. پس یک زن ۶۰ ساله با Z- score برابر ۱- (یک انحراف معیار زیر میانگین سنی)، T- score برابر ۲/۵- (۲/۵ انحراف معیار زیر میانگین گروه شاهد جوان) خواهد داشت (۱۷). $T- score \leq -2/5$ در مهره های کمری، گردن فمور یا کل هیپ را معیار تشخیص استئوپروز در نظر گرفته اند. استئوپنی نیز با $-1 \leq T- score \leq -2/5$ تعریف می شود. افرادی که $T- score \leq -1$ دارند طبیعی محسوب می شوند (۱۳۷ و ۱۰۹ و ۴۳ و ۱۷).

در حالی که BMD پایین یک ریسک فاکتور مهم است، فاکتورهای زیاد دیگری در مطالعات اپیدمیولوژیک مشخص شده اند که در پیشگویی ریسک شکستگی در آینده مهم هستند (۱۳۸). این فاکتورها در جدول عوامل خطرزای شکستگی استئوپروتیک، قبلاً ذکر شده است.

کلید دیگر پیشگویی کننده شکستگی استخوان، میزان بازآرایی استخوان است. افزایش میزان بازجذب استئوکلاستی استخوان، که با سطح محصولات تجزیه کلاژن سنجیده می شود و افزایش

ساخت استخوان، که با سطح آکالین فسفاتاز مختص استخوان، استئوکلسین یا پپتید پروکلاژن سنجیده می شود، همراه با افزایش ریسک از دست رفتن استخوان و شکنندگی هستند.

تکنیک هایی که معماری میکروسکوپی استخوان را آنالیز می کنند (مارکرهای استخوانی)، می توانند در آینده تشخیص را بهبود دهند (۱۳۹). حتی در آینده ممکن است نقشه ژنتیک که ریسک بالا یا پایین شکستگی را پیشگویی می کند، مشخص شود (۱). البته آستانه تشخیص با آستانه مداخله تفاوت دارد. زیرا ریسک فاکتورهای متغیر در سنین مختلف، حتی با T-score یکسان وجود دارد و آنچه آستانه مداخله را تعیین می کند، وجود ریسک فاکتورهای بالینی و هزینه و فواید درمان است (۱۴۰).

۱-۷-۲-مارکرهای استخوانی

مولکول هایی هستند که جزء ساختمان استخوان بوده و با پیشرفت تکنولوژی می توان این این مولکول ها را در مایعات مختلف بدن از جمله سرم و ادرار، اندازه گیری نمود. به طور کلی این مولکول ها به دو دسته تقسیم می شوند که یک دسته از آنها گویای سازندگی و دسته دیگر بیانگر تخریب استخوانی می باشند:

۱. مارکرهای نشان دهنده سازندگی استخوان: استئوکلسین، آکالین فسفاتاز، کربوکسیل پروکلاژن^۱، اسید آمینه انتهایی پپتید.

۲. مارکرهای نشان دهنده تخریب استخوان: پیریدینولین و دزوکسی پیریدینولین، N-تلوپپتید یا C-تلوپپتید، پروتئین سیالواستخوان، اسید فسفاتاز مقاوم به تارترات (۱۴۱).